

Ю. М. Калініченко, М. М. Островський ОЦІНКА ІНТЕРЛЕЙКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Івано-Франківська державна медична академія

Однією з актуальних проблем сьогодення пульмонології є збільшення захворюваності на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), яке пояснюють порушенням загальних і локальних адаптаційно-захисних механізмів людини та виникненням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [1, 2, 7, 9]. Провідна роль в цьому належить змінам у системі бронхолегеневого захисту і реактивності організму: порушенні процесів кооперації системи Т- і В-лімфоцитів, фагоцитарній активності макрофагальних клітин, дисбалансу у системі сурфактанту легень, стрес-індукованому зниженні глюкокортикоїдної функції наднирників. Під впливом викиду великої кількості трансмітерів запалення виникають зміни, що приводять до зривів механізмів захисту [1, 4, 6, 12]. Надмірна антигенна агресія, причиною якої є вище означені фактори, приводить до дисбалансу у функції альвеолярних макрофагів. А ці зміни у свою чергу сприяють порушенням системи імунітету: інтерлейкін-опосередкованій кооперації Т- і В-лімфоцитів; розбалансування синтезу антитіл на фоні перевантаження системи альвеолярних макрофагів [7].

Як відомо, легеневі макрофаги (Мф) є ефекторами запалення, яке розвивається в легенях під дією імуногенних та неімуногенних подразників.

Легеневі макрофаги складаються з трьох різновидностей [2]: перша, найбільш багаточисельна частина цих клітин, знаходиться на поверхні і в порожнині альвеол. Це так звані альвеолярні макрофаги. Проникаючи з альвеол в бронхи малого, середнього і великого калібру, вони перетворюються в другу різновидність — Мф повітряно-носних шляхів. Частина цих клітин знаходиться не в просвіті бронхів, а під їх слизовою оболонкою. Третя різновидність — Мф інтерстиції легень.

Оцінюючи функціональні можливості АМ в цілому, треба підкреслити, що вони виконуючи "диспетчерську" функцію, приймають участь у регуляції гемоцитопоезу, імуногенезу, клітинних і гуморальних реакцій імунітету, процесів запалення при затяжних пневмоніях, крім цього можуть проявляти й виражену руйнівну дію на органи дихання. Пряма пошкоджуюча дія АМ набирає найбільшого розмаху при токсичних формах ураження вентиляційного тракту, а опосередкована пошкоджуюча дія іде через такі клітинні елементи, як Т-лімфоцити, Т-кіллери, НК, активність яких пов'язана через систему інтерлейкінів з макрофагами.

Метою даного дослідження є визначення ролі системи інтерлейкінів в процесах формування і прогресування ХОЗЛ.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 90 хворих на ХОЗЛ II стадії згідно з наказом № 499 МОЗ України. Контрольна група становила 28 практично здорових осіб (ПЗО). Матеріалом дослідження були сироватка крові та бронхоальвеолярний змив, який отримували при проведенні фібробронхоскопії на

рівні бронхів другого та третього підряду. Рівень інтерлейкінів 1 β , 2, 4, 6, TNF α визначали в супернатанті з лімфоцитів периферичної крові, рівень інтерлейкіну 6 — ще й у бронхоальвеолярному вмісті методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" за допомогою реагентів "ПроКон" (ТЗОВ "Протеїновий контур", Росія). Дослідження проводили до початку лікування.

Всім пацієнтам проводилося визначення лізоциму та імуноглобулінів сироватки крові та бронхіального секрету, субпопуляцій імунокомпетентних клітин з використанням моноклонального аналізу.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що у здорових осіб рівень ІЛ-1 β складав ($35,80 \pm 5,44$) пг/10⁶ клітин, ІЛ-2 — ($172,0 \pm 12,81$) пг/10⁶ клітин, ІЛ-4 — ($14,32 \pm 0,56$) пг/10⁶ клітин, TNF α — ($95,30 \pm 12,52$) пг/10⁶ клітин, ІЛ-6 — ($9,05 \pm 1,23$) пг/10⁶ клітин, а показник ІЛ-6 у бронхоальвеолярному вмісті був ($46,98 \pm 4,87$) пг/10⁶ клітин ($p < 0,05$).

При госпіталізації хворих із ХОЗЛ нами встановлено суттєву різницю показників інтерлейкінового профілю від аналогічних у групі контролю. Зокрема, як видно з таблиці, ХОЗЛ характеризується порівняно із нормальними даними різким підвищення рівнів ІЛ-1 β до ($53,87 \pm 3,34$) пг/10⁶ клітин, TNF α до ($158,51 \pm 17,05$) пг/10⁶ клітин ($p < 0,05$) у сироватці крові. Слід підкреслити, що особливо показовим, при ХОЗЛ, було двократне наростання титрів ІЛ-6 у бронхоальвеолярній рідині: даний показник склав на момент госпіталізації — ($72,58 \pm 12,41$) пг/10⁶ клітин ($p < 0,05$). Рівні ІЛ-2 та ІЛ-4 при ХОЗЛ були значно нижчими аналогічних у групі ПЗО. Наведені дані відображає таблиця.

Як відомо, під дією специфічних антигенів відбувається диференціація Т-хелперів на дві субпопуляції: Th1 і Th2, які різняться за антигенами головного комплексу гістосумісності, а також за спектром виділюваних цитокінів [3, 5]. Так, Th1 клітини виділяють ІЛ-2, TNF α , INF, які стимулюють процеси клітинного імунітету. Клітини Th2 виділяють ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, які гальмують реакції клітинного імунітету і сприяють індукції синтезу антитіл. Цитокіни Th1 і Th2 класів знаходяться в антагоністичних відносинах. Існує думка, що Th2 цитокіни блокують реакції клітинного імунітету [10].

Проведені нами дослідження рівнів цитокінів Th1 типу — ІЛ-1 β , ІЛ-2, TNF α та їх природніх антагоністів, що синтезуються Th2 типу — ІЛ-4, виявили, що при ХОЗЛ має місце переважання прозапальних цитокінів (макрофагально-моноцитарного походження) над регуляторними цитокінами. В ідеалі, підвищення концентрації прозапальних цитокінів у пацієнтів на початку захворювання, на нашу думку, треба розглядати як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення. Патофізіологічна дія їх направлена на індукцію гарячки, синтез білків гострої фази запалення, ініціальну активацію і проліферацію Т-хелперів, позитивний хемотаксис нейтрофілів та мононуклеарів у вогнище ураження, обмеження запального процесу шляхом підвищення поверх-

Таблиця

Показники рівня інтерлейкінів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт

Показник пг/10 ⁶ клітин		ПЗО n=28	ХОЗЛ n=90
ІЛ-1	До лікування	35,82±5,44	53,87±3,34
ІЛ-2	До лікування	162,0±12,3	62,18±6,37
ІЛ-4	До лікування	14,32±0,56	5,68±0,17
TNF-α	До лікування	95,30±12,52	158,51±17,05
ІЛ-6	До лікування	9,05±1,23	68,09±12,46
ІЛ-6 бронхоальвеолярного вмісту	До лікування	46,98±4,87	158,32±12,08

Примітка: вірогідність різниці показників: — $p < 0,05$.

невої прокоагуляційної активності ендотеліальних клітин і зниження експресії тканинного активатора плазміногену, що створює умови для формування захисного фібринового бар'єру [13]. Всі ці зміни до певної міри мають саногенетичний характер у початковій фазі запального процесу, а відсутність підвищення рівнів прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-1β при прогресуванні ХОЗЛ є prognostically несприятливою ознакою.

Визначене нами зниження концентрації ІЛ-2 при ХОЗЛ незважаючи на значний стимулюючий вплив зі сторони високих показників TNFα, потрібно розцінювати як прояв депресії Т-клітинної ланки імунітету, ступінь якої не є рівнозначною. Необхідно відмітити, що в фазі загострення захворювання при альтерації бронхіального епітелію (при підвищенні антигенного матеріалу з низькою імуногенністю) наявною є можливість діяльності клітин фагоцитарної ланки, але не для Т-лімфоцитів, активація яких в цьому періоді може привести до формування автоагресивного імунопатологічного процесу. Адже відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-2, активують цитотоксичні властивості NK-клітин і можуть напряму альтерувати бронхіальну тканину [11]. При цьому розвивається імунна відповідь на гетерогенезовані аутоантигени, яка у наслідку приводить до появи аутоантитіл, які, з однієї сторони, руйнують клітини власного організму, але, з іншого боку, є захисною реакцією направленою на збереження гомеостазу [3, 8]. Тому, на нашу думку, зниження концентрації інтерлейкіну-2 в цій ситуації є біологічно закономірною реакцією. А в результаті дії антигенів імунна відповідь буде зумовлена через систему регуляторних інтерлейкінів Th 2 (ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10), шляхом активації антитілопоезу.

Перспективність подальших досліджень полягає у пошуку та клінічній апробації нових комплексних схем терапії хворих на ХОЗЛ, які б могли нормалізувати порушення у спектрі інтерлейкінів, що забезпечувало б ефективну імунну відповідь.

Висновки

При розвитку хронічного обструктивного бронхіту має місце наростання переваги прозапальних цитокінів (макрофагально-моноцитарного походження) над регуляторними.

Зниження концентрації інтерлейкіну-2, яке наявне при ХОЗЛ, незважаючи на значний стимулюючий вплив зі сторони високих титрів TNFα, потрібно розцінювати як прояв депресії Т-ланки імунітету.

Розвиток ХОЗЛ супроводжується різким збільшенням рівнів ІЛ-6 у бронхіальному вмісті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гомоляко І. В. Нові аспекти вивчення морфофункціональної недостатності епітелію бронхів // Терапевт. арх. — 1989. — № 2. — С. 84–88.
2. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление // Москва: Медицина, — 1991. — 271 с.
3. Ройт А. Основы иммунологии // Москва. — 1991. — 606 с.
4. Пилипчук В. Н., Ткашин В. С. Затяжное течение острой пневмонии и их профилактика // Врач. дело. — 1991. — № 6. — С. 66–89.
5. Погодин О. К. Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. — Петрозаводск, 1997. — 166 с.
6. Сильвестров В. П. Клиника и лечение тяжелых пневмоний. — Москва: Медицина, 1986. — 286 с.
7. Фещенко Ю. І. Сучасні проблеми пульмонології // Укр. пульмон. журн. — 2003. — № 1. — С. 3–8.
8. Bowden D. H. The alveolar macrophage // Environm. Health. Persp. — 1984. — Vol. 55. — P. 327–341.
9. Brain J. Physiology and pathophysiology of pulmonary macrophages // Reticuloendothelial system: A. Comprehensive Treatise. — New York — London, 1985. — Vol. 54. — R. 315–337.
10. Marconi M., Plebani A., Avanzini M. A. et al. // Clin. and Exp. Immunol. — 1998. — Vol. 112. — № 3. — P. 528–532.
11. Hill J. A., Polgar K. T-helper 1-type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion // JAMA. — 1995. — 28 (24). — P. 1933.
12. Holt P. G. Alveolar macrophages // J. Immunol. — 1999. — Vol. 27, № 2. — P. 189–198.
13. Tilroney S. The antibacterial function of the lung // Am. Rev. Resp. Dis. — 1997. — Vol. 142. — P. 723–727.

ОЦІНКА ІНТЕРЛЕЙКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Ю. М. Калініченко, М. М. Островський

Резюме

У 90 хворих на ХОЗЛ дослідили динаміку рівня інтерлейкінів. Контрольну групу склали 28 практично здорових осіб. Дослідження проводили до початку стаціонарного лікування. Матеріалом дослідження була сироватка крові та бронхоальвеолярна рідина. Рівень інтерлейкінів досліджували методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів "ПроКон" (Росія).

Визначено, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається дефіцит інтерлейкінів 2 і 4 при надлишку інтерлейкінів 1β, TNFα і 6.

Таким чином, рівні інтерлейкінів сироватки крові та бронхоальвеолярної рідини можна використовувати як критерії для дослідження, а також при розробці нових підходів до корекції цих показників при комплексній терапії.

ESTIMATION OF INTERLEUKIN PROFILE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Yu. N. Kalinichenko, M. M. Ostrovskiy

Summary

The levels of interleukins were studied in 90 patients with COPD. A control group consisted of 28 practically healthy persons. The tests were conducted at the beginning of in-patient treatment. The blood and bronchoalveolar fluid were the study material. The level of interleukins was determined by IEA using "ProKon" (Russia) kits.

A deficit of interleukins 2 and 4, and the excess of interleukins 1β, TNFα and 6 was observed in COPD patients.

The evaluation of interleukins levels in blood and bronchoalveolar fluid could be used both for diagnostics and for the developments of new approaches for the correction of these indices in complex therapy of the given nosology.